

学位論文審査結果の要旨

博士課程 ○甲・乙	第 55 号	氏 名	山路 卓巳
審 査 委 員		主 査 氏 名	森下和広
		副 査 氏 名	武谷 立
		副 査 氏 名	池田正浩
[論文題名] Loss of tyrosine kinase 2 does not affect the severity of JAK2V617F-induced murine myeloproliferative neoplasm. Anticancer research, accepted			
[要 旨] 脊髄増殖性腫瘍(MPN)では JAK2V617F 変異に代表されるシグナル伝達分子の変異が原因で造血幹細胞がクローナルに増殖する疾患である。増殖した巨核球は TGFbeta などのサイトカインを産生するため、線維化が進み骨髄不全を引き起こし、肝臓や脾臓において題章的な髓外造血が起こる。その為活性化した JAK2 を標的とした分子標的薬が使われておりその症状改善効果が見られている。しかしながら、その治療効果は数ヶ月であり、腫瘍クローンの減少も見られず、その原因として、JAK2 に結合するファミリー分子 TYK2 や JAK1 がヘテロダイマーを形成し、その下流のシグナルを活性化していることがわかってきた。従ってその二つの分子を標的とした薬剤の開発が見込まれるが、JAK1 欠損マウスが胎生致死であるのに対して、TYK2 欠損マウスは免疫不全もなく長期生存が可能であるため、TYK2 を標的とした治療法が考えられる。そこで、この TYK2 と JAK2 変異が強調して MPN を促進するのか、また JAK2 阻害剤を用いた場合、この TYK2 の影響があるのかどうか、JAK2V617F 変異マウスと TYK2 欠損マウスを用いて実証実験を行った。 その結果、JAK2V617F 変異マウス及び、JAK2V617F・TYK2 欠損マウスは、MPN を発症し、その重症度は差がなかったため、TYK2 は MPN の病態に寄与していない可能性が高くなった。さらに JAK2 阻害剤を両者のマウスに投与したがその治療効果も差がなかった。従って、TYK2 はこのシステムにおいて主たる機能分子ではないことから、もう一つの JAK1 分子が重要な鍵となることが示唆された。現在 MPN の分子標的治療法が開発されており、その指針となる重要な論文であるため、博士研究として妥当と考えられた。			